

L'evoluzione della contraccezione di lunga durata con solo progestinico: l'impianto sottocutaneo con etonorgestrel (ENG)

Antonella Napolitano, Alessia Prati, Martina Caroli, Alba Manzo,
Christian Battipaglia, Federico Marchini, Melania Arnesano, Veronica Tomatis,
Alessandro D. Genazzani

CENTRO DI GINECOLOGIA ENDOCRINOLOGICA, CLINICA OSTETRICA GINECOLOGICA,
UNIVERSITÀ DI MODENA E REGGIO EMILIA

ABSTRACT

{ITA} I preparati contraccettivi a base di solo progestinico possono offrire alcuni vantaggi rispetto a quelli contenenti anche estrogeni e rappresentano una valida alternativa per le pazienti che hanno controindicazioni all'uso dell'estro-progestinico. In particolare l'impianto contraccettivo contenente etonogestrel (ENG) attualmente in commercio, ha una lunga durata di azione, buona reversibilità ed efficacia, con meno dell'1% di gravidanze indesiderate durante il primo anno di utilizzo e si può considerare molto conveniente. Le controindicazioni all'impianto sono rare sia per l'assenza della componente estrogenica che per l'assenza dell'effetto del primo passaggio epatico.

Obiettivo di questa review è quello di dare maggiori dettagli e caratteristiche sull'impianto sottocutaneo contenente ENG, sulle sue proprietà farmacologiche e procedure d'inserimento, nonché sulle possibili strategie per il trattamento dei sanguinamenti irregolari impianto-correlati, che rappresentano una delle principali motivazioni di sospensione del trattamento.

{ENG} Progestogen-only contraceptives may provide several advantages in comparison to those containing estrogen-progestagen combinations and represent a valid alternative for patients who have contraindications to the use of estrogen-progestin. In particular, the contraceptive implant containing ethonogestrel (ENG) currently in use has a long duration of action, great reversibility and effectiveness, with less than 1% of unwanted pregnancies during the first year of use and can be considered very convenient. Contraindications to the implant are rare both for the absence of the estrogenic component and for the absence of the effect of the first hepatic passage.

The aim of the present review is give more insights and characteristics of the subcutaneous implant containing ENG, its pharmacological properties and insertion procedure, as well as the possible strategies for the treatment of implant-related irregular bleeding, which represent one of the main reasons for treatment discontinuation.

INTRODUZIONE

L'impianto sottocutaneo contenente solo progestinico, commercializzato in Italia con il nome di Nexplanon® [Schering-Plough Limited/Merck Sharp & Dohme Limited (MSD), US] è un dispositivo di rilascio sottocutaneo di etonogestrel (ENG), un contraccettivo a lunga durata d'azione nato nel Regno Unito e inserito nel mercato europeo da giugno 2010. Il nuovo dispositivo sostituisce un precedente dispositivo (Implanon®), che è il sistema di rilascio di ENG più utilizzato al mondo. Da un punto di vista farmacologico, il Nexplanon® è equivalente all'Implanon®, infatti, entrambi contengono 68 mg di ENG e, una volta posizionato a livello sottocutaneo, fornisce una copertura contraccettiva di almeno 3 anni.

Esistono tuttavia differenze significative tra i due dispositivi sia nella struttura dell'impianto che nelle procedure per il suo inserimento.

La necessità di introdurre un nuovo sistema è nata dalla preoccupazione sull'elevato tasso di inefficacia correlato a Implanon®. In particolare, un'analisi post-marketing [1] aveva mostrato che il 50% delle gravidanze indesiderate era stato determinato da un inserimento anomalo con alterazione del

rilascio di ENG, dovuto o ad una tecnica di inserimento non corretta [2] o per espulsione/rimozione dell'impianto [3].

Meno frequentemente si ha un posizionamento troppo profondo del dispositivo, una complicanza riportata approssimativamente in 1 su 1000 utenti di Implanon® [4]. Questi problemi sono completamente superati dal nuovo applicatore.

COS'È L'IMPIANTO CONTRACCETTIVO SOTTOCUTANEO

È un dispositivo in materiale biodegradabile con un singolo bastoncino che contiene ENG. Questo nuovo dispositivo ha la forma di un'asta cilindrica di 4 cm di lunghezza e 2 mm di spessore. Oltre all'ENG (68 mg), contiene un nucleo centrale costituito da etilene vinil acetato (EVA) al 37% ed il suo nucleo è arricchito con 15 mg di solfato di bario (3%), un materiale che rende l'impianto radioopaco senza cambiare le sue proprietà farmacologiche. La radio-opacità consente di localizzare, tramite raggi o ultrasuoni, il dispositivo anche quando è stato inserito profondamente ed è, quindi, non palpabile. In realtà, si raccomanda di identificare con ultrasuoni i sistemi non palpabili, prima di procedere alla loro rimozione. L'impianto contraccettivo contenente ENG, ha una lunga du-

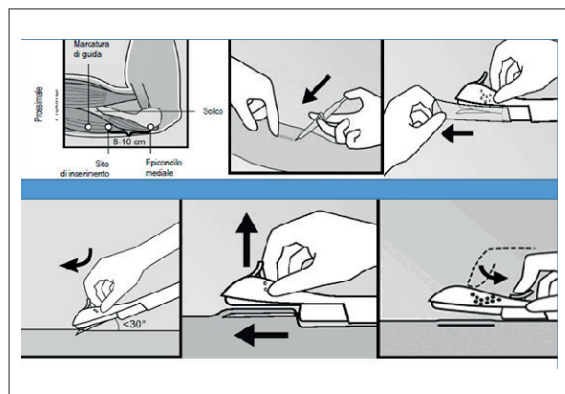


Fig. 1 inserimento del Dispositivo contraccettivo sottocutaneo

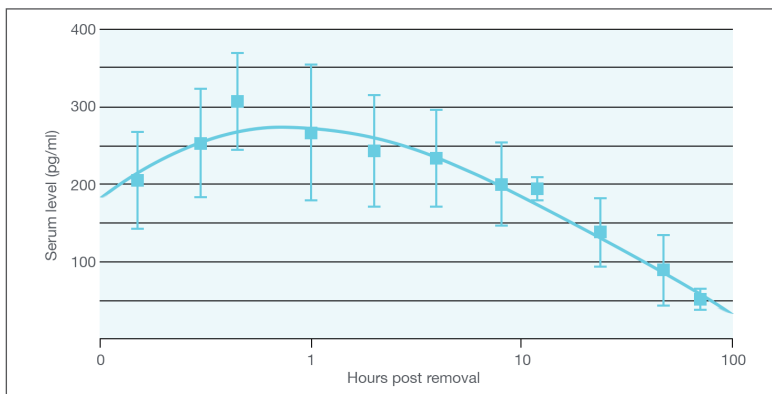


Fig. 2 - La caduta dei livelli di ENG è costante e si azzerza entro 7 gg dalla rimozione dell'impianto. L'efficacia contraccettiva è quindi non garantita già entro 1 giorno dopo la rimozione in quanto i livelli circolanti di ENG cadono prossimi o sotto i 90 pg/ml (modificata da ref 22).

rata di azione, reversibilità ed efficacia [4] [5] [6], con meno dell'1% di gravidanze indesiderate durante il primo anno di utilizzo [1] [2] [3] e si può considerare molto conveniente [7] [8]. Controindicazioni all'impianto sono rare sia per l'assenza della componente estrogenica [9] che per l'assenza dell'effetto del primo passaggio epatico.

L'impianto mostra alti tassi di continuazione [10] [11]. I tre probabili meccanismi d'azione sono: soppressione dell'ovulazione, ispessimento del muco cervicale e atrofia dell'endometrio [3]. Due impianti progestinici sono attualmente disponibili a livello globale e includono dispositivi di rilascio di etonogestrel (ENG) (dispositivi Implanon e Nexplanon (Merck, Kenilworth, NJ, USA) e impianti che rilasciano levonorgestrel (LNG) (il Sino-Implant II (Dahua Pharmaceutical, Shanghai, Cina) e Jadelle (Bayer, Berlino, Germania) [12] [13]. L'unica differenza tra i due impianti che rilasciano ENG è che il Nexplanon contiene, come già detto, un colorante radiopaco utilizzato per localizzare il dispositivo nel caso in cui non possa essere palpato [14] (fig.1).

FARMACOCINETICA E FARMACODINAMICA

Proprietà farmacocinetiche

Nexplanon® funziona rilasciando continuamente ENG sottocutaneo, una molecola progestinica sintetica, l'ENG, metabolita biologicamente attivo del desogestrel (DSG), progestinico di terza generazione derivato dal noretisterone 19-nortestosterone (NET), già ampiamente utilizzato allo scopo contraccettivo sia in contraccettivi orali che negli anelli vaginali [15,16]. L'efficacia e la sicurezza del DSG sono state ampiamente testate [16]. In questo senso, l'efficacia contraccettiva e i dati di sicurezza, sono stati considerati validi anche per il Nexplanon® [16,17], anche in considerazione della somministrazione del farmaco sottoforma di metabolita attivo per cui si evita il primo passaggio epatico. Il profarmaco e il suo metabolita attivo sono caratterizzati da un'intensa azione anti-gonadotropinica e progestinica [16,17]. Al contrario, hanno un'affinità piuttosto bassa per il recettore degli androgeni. Il metabolita circolante, parzialmente legato alla proteina legante gli ormoni sessuali (SHBG), non presenta effetti avversi significativi sulla funzione epatica e non modifica il profilo lipidico nelle donne che usano il farmaco [16,17]. Dopo l'impianto di Nexplanon®, i livelli sierici di ENG aumentano raggiungendo livelli medi di

265,9 ± 80,9 pg/mL dopo 8 ore [18]. I livelli sierici raggiungono i valori massimi dopo circa 4 giorni dall'inserimento del dispositivo e si arriva ad un livello costante (200 pg/mL) dopo 4-6 mesi.

Diaz et al. avevano dimostrato che l'ovulazione è soppressa ai livelli sierici di ENG superiori a 90 pg/mL [19]. McNicholas et al. [20] hanno rilevato che i livelli medi di ENG alla fine di tre anni di utilizzo dell'impianto sono oltre questo valore a 207,7 pg/ml (intervallo 63,8-802,6 pg/mL).

I livelli medi sierici di ENG rimangono alti a 166,1 pg/mL (intervallo 25-470,5 pg/mL) a quattro anni di utilizzo e 153,0 pg/mL (intervallo 72,1-538,8 pg/mL) a cinque anni di utilizzo [20].

Inoltre, questo studio non è riuscito a mostrare una differenza nei livelli medi di ENG tra i gruppi suddivisi per indice di massa corporea (BMI), comprese le donne obese, alla fine del quinto anno di utilizzo dell'impianto [20]. Tuttavia, le donne possono oscillare in un ampio range di ENG sierico, con alcuni valori inferiori a 90 pg/mL, come rilevato da McNicholas in 23 partecipanti (comunicazione scritta, luglio 2017).

Ulteriori analisi hanno dimostrato che il peso corporeo, il BMI e la durata d'uso sono le variabili più importanti che influenzano i livelli sierici di ENG [21]. È importante sottolineare che i dati di farmacocinetica su l'ENG, così come per il LNG, hanno rivelato che le concentrazioni sieriche variano ampiamente sia tra le partecipanti ma anche in tempi diversi nella singola paziente che fa uso di impianto [20] [21].

Wenzl et al. [18] hanno esaminato la biodisponibilità e l'accumulo del farmaco in 8 donne sane tra 18 e 40 anni e con un indice di massa corporea (BMI) di 19,6-27,5 kg/m² mostrando che il tasso di assorbimento dell'ENG è circa 60 mg/giorno dopo 3 mesi e scende a 30 mg/giorno dopo 2 anni [18]. Le concentrazioni di ENG, tuttavia, rimangono stabili durante i 3 anni di utilizzo, con livelli sufficienti ad inibire l'ovulazione [19]. I livelli di ENG calano e non risultano più rilevabili (<20 pg/mL) una settimana dopo la rimozione [19] (Fig. 2). L'emivita è di circa 25 ore [18]. Da un punto di vista clinico, l'efficacia contraccettiva è immediata poiché i livelli di ENG sopra il cut-off di 90 pg/ml inibiscono l'ovulazione [19,22].

Allo stesso modo, anche la ripresa della funzionalità ovarica è immediata perché già dopo 6 settimane dalla rimozione del dispositivo, può essere documentata l'ovulazione [17].

Le caratteristiche individuali delle donne sembrano influenzare poco la variabilità dei livelli sierici di ENG. A questo proposito, l'impianto con ENG ha mostrato una variabilità significativamente inferiore nei livelli di ENG circolante rispetto ai livelli di levonorgestrel (LNG) dopo l'impianto di Norplant® [22]. La differenza nella variabilità sierica è dovuta al fatto che il LNG circola prevalentemente legato all' SHBG, i cui livelli sono influenzati dalle variazioni cicliche di estradiolo (E2), l'ENG è invece legato all'albumina, i cui livelli sierici non sono influenzati da cambiamenti fisiologici nella concentrazione di E2 endogeno [18].

Meccanismo di azione

L'ENG esercita il suo effetto contraccettivo principalmente inibendo l'ovulazione e, inducendo un cambiamento morfologico e funzionale sia del muco cervicale che dell'endometrio [23]. Diversi autori hanno confermato il ruolo dell'ENG nella soppressione dell'ovulazione. In particolare, è stata dimostrata la presenza di cicli anovulatori durante la terapia, sia mediante dosaggi ormonali (progesterone) e mediante test strumentali (ultrasuoni) in donne in cui l'attività ciclica ovarica regolare era stata dimostrata prima dell'inserimento del dispositivo [17,24]. L'effetto contraccettivo dell' ENG sull'endometrio può essere espresso in modo indiretto, come conseguenza dell'inibizione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio, o diretto, secondario al suo legame con specifici recettori progestinici [23].

I dati sperimentali hanno mostrato come l'ENG determina i cambiamenti nel pattern vascolare dell'endometrio, nell'espressione di fattori angiogenici, nei recettori per gli ormoni sessuali e nei protooncogeni [25]. Anche se fino ad oggi il meccanismo d'azione di ENG sull'endometrio non è completamente noto contro il suo chiaro e convalidato effetto sull'ovulazione, le modifiche indotte sul tessuto endometriale nelle utilizzatrici di Nexplanon® sembra giocare un ruolo chiave nell'effetto contraccettivo [26,27].

USI CLINICI DELL'IMPIANTO CONTENENTE ENG

Uso contraccettivo

Una meta-analisi [28] condotta su 11 trials internazionali, per un totale di 942 donne e 24 100 cicli, ha confermato l'efficacia contraccettiva degli impianti che rilasciano ENG. L'analisi finale ha infatti stimato un Pearl Index (PI) cumulativo variabile da 0,24 al primo anno fino a 0,34 al terzo anno. Inoltre, quando si combinano i risultati di questi 11 studi e tutti i dati registrati sui file aziendali di Organon e SheringPlough, Graesslin e Korver [1] hanno stimato un PI totale pari a 0,031 per nove anni di utilizzo del dispositivo. Questo valore scende a 0,006 quando le gravidanze non direttamente correlate al fallimento del metodo contraccettivo stesso vengono escluse dall'analisi finale. Sono state considerate gravidanze indesiderate, quelle già presenti al momento del posizionamento dell'impianto o determinate da un fallimento nell'inserzione dell'impianto e indotte dall'uso di farmaci che interferiscono con il metabolismo epatico o per un tempismo errato della procedura di inserimento.

Una recente review [29] che ha considerato 6 studi condotti in totale su 1075 donne e valutato l'efficacia contraccettiva di impianti contraccettivi con progestinico, a base di ENG o LNG

con solo cinque gravidanze riportate e tutte tra le donne che usavano l'impianto con LNG. Tassi cumulativi di fallimento contraccettivo in questi studi sono molto al di sotto del tipico tasso di fallimento nelle utilizzatrici di pillole contraccettive orali [1].

Sulla base di queste considerazioni, l'impianto con ENG insieme agli altri dispositivi ormonali "a lunga durata d'azione", risulta molto efficace [30]. Sembra chiaro, quindi, lo sforzo delle società scientifiche, come l'American College of Obstetrics and Gynecologist (ACOG), di stimolare l'uso di questi metodi nuovi ed efficaci di contraccezione al fine di ridurre il tasso di gravidanze indesiderate [31].

Uso non contraccettivo

Sebbene la FDA [32] abbia approvato l'uso di ENG per lo scopo contraccettivo, il sistema sembra avere ulteriori vantaggi non contraccettivi. Ad oggi, alcuni studi clinici hanno dimostrato, infatti, che l'ENG gli impianti di rilascio sembrano avere un impatto positivo sulla dismenorrea e acne/irsutismo.

Dismenorrea, sindrome premestruale, endometriosi

Uno studio osservazionale condotto su 187 donne ha mostrato che l'81% di esse ha avuto un miglioramento della dismenorrea con l'uso dell'ENG [33]. In particolare, i dati meta-analitici hanno mostrato come la dismenorrea, presente nel 48,7% delle donne esaminate prima del posizionamento dell'impianto, ha avuto una risoluzione completa nel 77%, diminuita di intensità nel 6% e peggiorata nel 2,1% dei casi [34]. La comparsa di dismenorrea insorta dopo l'inserimento dell'impianto è stata segnalata solo nel 3% dei casi.

Uno studio pilota ha confrontato gli effetti dell' ENG e del medrossiprogesterone acetato depot (DMPA) sulla dismenorrea, ed è emerso che il 68% delle donne con l'impianto a base di ENG ha riferito una riduzione in dolore rispetto ad un 53% di quelli in trattamento con DPMA [35]. Un trial randomizzato controllato (RCT) eseguito con un campione di 23 donne ha anche confermato l'impatto positivo dell'impianto sulla dismenorrea. Un anno dopo l'impianto, le pazienti in trattamento hanno riportato una significativa riduzione della dismenorrea in termini di intensità e durata rispetto ai controlli [36].

Dati preliminari suggeriscono, inoltre, che l'ENG è efficace nel trattamento dell'endometriosi sintomatica [37]. Nello specifico, nel recente RCT 41 pazienti con dismenorrea, dolore pelvico non mestruale e dispareunia associata a endometriosi istologicamente provata, sono stati randomizzati per ricevere l'impianto con ENG o il trattamento con DMPA. Questo studio pilota ha valutato il miglioramento del dolore quantificato secondo il punteggio della scala analogica visiva, effetti collaterali, sanguinamento vaginale, tasso di sospensione e grado generale di soddisfazione.

Per quanto riguarda il dolore, l'efficacia terapeutica del contraccettivo l'impianto con ENG non era inferiore a quello osservato usando il DMPA nell'endometriosi sintomatica [37]. Dopo 6 mesi, la diminuzione media del dolore era del 68% nel gruppo trattato con impianto a base di ENG contro il 53% nel gruppo DMPA.

Il profilo degli effetti collaterali e il grado complessivo di soddisfazione dopo la fine dello studio erano paragonabili per en-

trambi i trattamenti [37]. Il tasso di abbandono dello studio era simile in entrambi i gruppi (4 su 21 e 7 su 20 donne per i gruppi ENG e DMPA, rispettivamente) [35]. Nello specifico, nel gruppo ENG sono state escluse due pazienti dallo studio, una per il sanguinamento persistente dopo trattamento e una per la comparsa di vampate. Nessuna paziente è stata costretta a rimozione dell'impianto per aumento di peso, depressione grave o perdita di capelli [37].

Un recente studio randomizzato ha messo a confronto l'impianto contraccettivo contenente etonogestrel (ENG) un sistema intrauterino rilasciante levonorgestrel da 52 mg (LNG-IUS) nel controllo del dolore pelvico associato all'endometriosi. Sono state arruolate 103 donne, con dolore pelvico cronico associato all'endometriosi, dismenorrea o entrambe per più di 6 mesi.

In caso di endometriosi profonda, sono stati utilizzati come strumenti diagnostici specifici oltre all'ecografia transvaginale e la risonanza magnetica. L'impianto ENG o il LNG-IUS sono stati inseriti entro i primi 5 giorni del ciclo mestruale. Entrambi i contraccettivi hanno migliorato significativamente il dolore pelvico e la dismenorrea associati all'endometriosi con utilizzo della scala VAS, senza differenze significative tra i gruppi di trattamento. La qualità della vita è migliorata in modo significativo, senza differenze tra i due gruppi di trattamento. I pattern di sanguinamento più comuni a 180 giorni di follow-up sono stati amenorrea e sanguinamento non frequente e sanguinamento e spotting non frequenti tra le utilizzatrici di impianti con ENG e LNG-IUS, rispettivamente.

Pertanto, in questo studio di non inferiorità entrambi i contraccettivi hanno migliorato significativamente, senza oggettiva differenza, il dolore pelvico, la dismenorrea e la qualità della vita correlata alla salute in pazienti con patologia endometriosa [38].

Ad oggi, non è stato determinato in modo definitivo e inequivocabile il ruolo dei progestinici nel trattamento della sindrome premestruale (PMS) [39]. In letteratura, studi diretti riguardanti gli effetti dell'impianto contenente ENG sui sintomi della sindrome premestruale non sono eseguiti; tuttavia, c'è prova che una terapia a lungo termine con agenti inibitori dell'ovulazione sia un approccio corretto ed efficace nel trattamento delle PMS [39,40]. Pertanto, gli impianti con ENG, che inibiscono l'ovulazione, potrebbero essere efficaci in pazienti con PMS.

Acne/irsutismo

Per quanto riguarda l'impatto dell'impianto con ENG sull'acne e l'irsutismo, i dati disponibili sembrano piuttosto controversi. Tutti i progestinici, in particolare quelli con un effetto androgenico più alto del LNG, hanno un effetto stimolante sulla secrezione di sebo e la crescita di peli [15].

I dati meta-analitici hanno mostrato un'incidenza di acne nelle donne utilizzatrici di ENG e LNG pari al 18,5% e 21,2%, rispettivamente [41], mentre uno studio multicentrico controllato non comparativo su 635 donne che hanno utilizzato l'impianto con ENG hanno mostrato dopo 16 mesi di follow-up comparsa di acne o peggioramento nel 12,6% dei casi, mentre è migliorata nel 12,8% dei casi rispetto al basale [33].

Benché l'acne e l'irsutismo rappresentino il secondo evento avverso correlato all'uso dell'impianto, alcuni studi clinici hanno

dimostrato che dopo l'impianto, più della metà delle donne che soffrivano di acne prima del trattamento ha raggiunto un miglioramento delle sue caratteristiche cliniche.

In particolare, Funk et al. [33] ha osservato che su 315 donne di cui il 26% presentava l'acne al basale dopo l'uso di ENG l'acne era comparso nel 24% delle donne, mentre il 26% ha riportato una riduzione dell'acne rispetto al basale, il 70% non ha riportato cambiamenti nella presentazione clinica e il 14% delle donne ha riferito un peggioramento [33].

Considerando solo le donne con l'acne prima del trattamento, il 61% ha riportato una riduzione, mentre solo il 7% ha riportato un aumento dopo il trattamento. D'altra parte considerando le donne senza acne prima del trattamento, l'84% non ha subito alcun cambiamento, mentre il 16% ha riportato un peggioramento [33]. Sulla base dei dati riportati, sembra che l'uso di questi gli impianti potrebbe migliorare o determinare l'insorgenza dell'acne probabilmente per una diversa soggettiva risposta al progestinico [33].

Date le ambiguità di questi dati e l'assenza di gruppo di controllo, è difficile fornire informazioni chiare alle pazienti sulla comparsa di acne, o cambiamenti della sua intensità durante l'uso di impianti di rilascio con ENG. Pertanto, le donne dovrebbero essere informate sull'assenza di dati affidabili circa l'esordio, il peggioramento o il miglioramento dell'acne durante il trattamento con ENG.

PROFILO DI SICUREZZA

Per valutare la sicurezza dell'impianto ENG è necessario fare riferimento a eventi clinici avversi, che inevitabilmente influenzano la tollerabilità del metodo contraccettivo. Gli eventi clinici avversi possono essere correlati al dispositivo stesso o associati al rilascio di ENG.

Inoltre, per definire la sicurezza dell'impianto con ENG a lungo termine, così come l'applicabilità clinica del dispositivo in popolazioni diverse, gli effetti dell'ENG dovrebbero essere valutati attraverso determinati parametri o endpoint intermedi che sono indicatori del rischio metabolico, cardiovascolare, deficit della libido, rischio di gravidanza ectopica e potenziali effetti teratogeni.

Eventi clinici avversi

Il pattern mestruale anomalo, che coinvolge circa 2/3 delle donne con l'impianto di rilascio di ENG, rappresenta il più frequente evento avverso segnalato [28]. Ulteriori eventi avversi come disturbi psichiatrici, ad esempio labilità emotiva e umore depresso, aumento di peso corporeo, acne e irsutismo sono associati all'uso di ENG (Tabella I).

Per quanto riguarda il pattern mestruale anormale, L'OMS ha definito il sanguinamento come la principale manifestazione clinica alterata che si è verificata durante l'uso dell'impianto con ENG [42,43].

La caratterizzazione delle tipologie di sanguinamento clinicamente importanti era basata sulle definizioni originali dell'OMS: l'amenorrea è stata definita come nessun giorno di sanguinamento o spotting durante i 90 giorni; sanguinamento infrequente come meno di tre episodi di perdite ematiche in un periodo di 90 giorni; la frequenza normale è stata definita da tre a cinque episodi di perdite ematiche vaginali in un periodo di 90 giorni; sanguinamento frequente eradefinito come più

di cinque episodi di perdite ematiche in un periodo di 90 giorni; sanguinamento prolungato è un episodio di spotting (ininterrotto) con durata superiore a 14 giorni in 90 giorni [42,43]. Dati meta-analitici derivati da una revisione sistematica di 11 studi clinici hanno dimostrato che nelle donne con impianti con ENG il pattern mestruale anormale, che causa interruzione del trattamento include amenorrea (22,2%) e sanguinamento, specificamente definito come "infrequente" (33,6%), "frequente" (6,7%) e "prolungato" (17,7%) [34].

Recentemente, è stato osservato che il pattern mestruale riscontrato nei primi tre mesi di impianto sembra predire il pattern mestruale dei mesi successivi. Le donne che hanno un pattern favorevole nei primi tre mesi continuerà probabilmente ad avere lo stesso schema mestruale favorevole per i successivi due anni di utilizzo dell'impianto. È stato anche notato che almeno il 50% delle donne con il pattern negativo iniziale avrà un miglioramento, nel tempo, dei disturbi mestruali [34].

Sebbene il modello mestruale anormale rappresenti l'evento avverso più frequente, se il pattern di sanguinamento delle donne con l'impianto ENG viene confrontato con quello delle utilizzatrici di dispositivi al LNG, i tassi di amenorrea sono più alti nelle pazienti trattate con ENG e i tassi cumulativi di cicli regolari e di amenorrea non è significativamente differente tra i due gruppi di trattamento.

Diversi studi randomizzati hanno confrontato specificamente i tassi di sanguinamento e schemi di sanguinamento ottenuti da gruppi di donne che usano l'ENG e LNG, rispettivamente. In particolare, il numero totale di giorni/episodi di sanguinamento o di spotting e sanguinamento era significativamente più basso nel gruppo di pazienti che hanno eseguito terapia con l'ENG [44]. L'incidenza di amenorrea era significativamente più alta nel gruppo di impianti con ENG rispetto al gruppo di impianti con LNG [44].

Pertanto, ad eccezione dell'indice di amenorrea, l'indice medio di sanguinamento era simile tra i gruppi. Specificamente, il tasso di cicli regolari era del 20,7% e del 51% mentre il tasso di cicli regolari e amenorrea era 50,2% e 56% per le donne con impianto con ENG e impianto con LNG, rispettivamente.

Pattern di sanguinamento e tassi di interruzione

Un'analisi integrata su un totale di 942 donne seguite per 5 anni ha mostrato che il tasso di drop out globale per l'impianto

Pattern mestruale anormale	- Sanguinamento - Spotting - Amenorrea
Disturbi psichiatrici	- Labilità emotiva - Umore depresso
Disturbi alla cute e annessi cutanei	- Acne / irsutismo
Disturbi metabolici	- Perdita di peso - Dislipidemia - Anomalie del metabolismo del glucosio
Disordini del sistema nervoso centrale e periferico	- Cefalea
Disturbi della riproduzione	- Riduzione della libido - Dismenorrea

Tabella 1. Eventi avversi nelle donne con impianto sottocutaneo all' ENG. Possibili effetti collaterali

con ENG è del 32,7% [45]. I motivi principali per l'interruzione sono i seguenti: 13,9% di eventi avversi, 10,4% di sanguinamento e 4,1% pianificazione della gravidanza [45]. Altri autori hanno mostrato che la sospensione per sanguinamento anomalo può raggiungere fino al 40% nel primo anno e 50% nel secondo anno [28].

In particolare, l'impatto sul tasso di interruzione per il sanguinamento mestruale anomalo è dato dall'irregolarità (più di 5 episodi di spotting in 90 giorni) e sanguinamento mestruale prolungato (più di 14 giorni ininterrotti in 90 giorni di osservazione). Il totale di questi eventi clinici corrisponde al 70% del tasso di interruzione per anomalie mestruali [28]. La probabilità di rimozione anticipata del dispositivo aumenta durante i primi due anni, raggiungendo un plateau di circa il 13% alla fine del secondo anno [34].

Il tasso di interruzione per eventi avversi e per un sanguinamento anomalo è significativamente ridotto dopo i primi due anni. In particolare, il tasso di richiesta di rimozione dell'impianto a causa dei sanguinamenti anomali era il 13,1% negli Stati Uniti e il 13,6% in Europa/Cile contro il 5,1% solo nel sud-est asiatico [34].

Funk ha dimostrato che il pattern di sanguinamento più comune osservato durante lo studio è stato il sanguinamento non frequente, definito come meno di tre episodi di sanguinamento in un periodo di riferimento di 3 mesi per un totale di 24 mesi (esclusa l'amenorrea) [33].

Il pattern meno frequente era il sanguinamento frequente; pattern di sanguinamento rari, prolungati e frequenti erano più comuni all'inizio dello studio e diminuivano successivamente. Durante i periodi di riferimento di 3 mesi 2-8 (Mesi 4-24), l'incidenza di amenorrea variava dal 14% al 20%. Quarantatre soggetti (13%) avevano abbandonato lo studio a causa di pattern di sanguinamento anomalo e 76 soggetti (23%) avevano interrotto a causa di altri eventi avversi. Tuttavia è da ribadire che nessuna caratteristica clinica predice il sanguinamento o la rimozione dell'impianto per il rischio di sanguinamento [35].

Approcci terapeutici per il sanguinamento

Riguardo al sanguinamento anomalo correlato all'uso di impianti che rilasciano progestinici, sono stati pubblicati diversi studi e provati vari approcci terapeutici [46]. Per quanto riguarda gli estrogeni [47,48], i contraccettivi orali [48], progestinici addizionali [49], modulatori dei recettori del progesterone (RU486) [50,51], modulatori selettivi dei recettori degli estrogeni (tamoxifen) [38] e vitamina E [39,40], farmaci anti-infiammatori (FANS), come l'acido mefenamico [41], inibitori della matrice delle proteinasi metalliche (MMP) [37] e somministrazione di acido tranexamico [52], sono stati riportati risultati eterogenei.

Alcuni di questi trattamenti sembrano essere efficaci nell'interrompere il sanguinamento a breve termine, ma nessuno di essi sembra fornire benefici a medio o lungo termine. Infatti, nessun dato sufficiente è disponibile per raccomandare l'uso di routine di un terapia specifica per il sanguinamento uterino anomalo in aggiunta all'utilizzo dell'impianto con ENG [46]. La migliore gestione per un sanguinamento anormale durante l'uso di Nexplanon® deve considerare che, come mostrato in studi recenti, il sanguinamento può essere secondario all'alterazione dei pattern ormonali e della secrezione delle citochine

a livello dell'endometrio indotta direttamente dall'ENG o può anche essere correlata alla presenza di cisti ovariche funzionali (con relativo iperestrogenismo) o soppressione ovarica (con ipoestrogenismo relativo).

A questo proposito, è utile eseguire un'ecografia Transvaginale per chiarire l'eziologia del sanguinamento e per una corretta gestione della terapia in corso con ENG. Quando viene rilevata una cisti funzionale ovarica, è necessario il monitoraggio periodico della donna. Tuttavia, la somministrazione aggiuntiva di progestinico orale (LNG 0,03 mg x 2 per 20 giorni; noretisterone acetato 5-10 mg/giorno) potrebbe essere appropriato in caso di aumentato spessore endometriale [49]. In caso di presenza di un endometrio atrofico a causa della forte soppressione ovarica secondaria all'azione dell'ENG, potrebbe essere proposto un trattamento con contraccettivi orali (OC) [47,48] a una dose media (EE 30-50 mcg) per uno o due cicli che quindi fornirebbe il supporto ormonale necessario per evitare il sanguinamento legato all'atrofia. Infine, in assenza di un quadro fortemente suggestivo di una delle due condizioni, potrebbero essere utilizzati regimi combinati (doxiciclina /mifepristone, mifepristone/EE o doxycycline/EE) [51, 53].

ALTRI DATI DI SICUREZZA A LUNGO TERMINE

Rischio cardiovascolare

Peso corporeo e pressione sanguigna, profilo lipidico, sono marker indiretti del rischio cardiovascolare e sono stati studiati come endpoint secondari nelle utilizzatrici di impianti con ENG. Per quanto riguarda le modifiche del peso corporeo durante l'uso dell'impianto ENG sono presenti in letteratura dati contraddittori. L'aumento di peso è stato segnalato in circa il 10% delle donne, ed è responsabile del drop out nel 7% delle pazienti [54]. La pressione sanguigna rappresenta un altro marker indiretto di rischio cardiovascolare nelle utilizzatrici di impianti ENG. In letteratura sono presenti studi sull'effetto a breve termine dell'ENG sulla pressione arteriosa e sembra non sia stato rilevato nessun effetto significativo, mentre non sono disponibili dati a lungo termine. Inoltre, tutti i risultati disponibili riguardanti l'effetto a breve termine dell'impianto sono stati ottenuti su giovani pazienti sane [55]. In uno studio Caso caso-controllo prospettico [56] su piccoli campioni, dopo 3 mesi dall'inserimento dell'impianto ENG è stata dimostrata una riduzione non solo delle lipoproteine ad alta densità (HDL), ma anche del colesterolo totale e lipoproteine a bassa densità (LDL). Tuttavia, questi cambiamenti nel profilo lipidico non sembrano determinare una modifica del rischio aterosclerotico, che appare correlato linearmente a un rapporto invariato di colesterolo totale/HDL [56,57]. Merki-Feld ha dimostrato che l'Implanon non ha causato cambiamenti significativi nell'IL-6, adiponectina o lipoproteina (Lp) considerati marcatori di rischio per la malattia aterosclerotica, pertanto questi dati sono rassicuranti per la prescrizione di preparazioni a base di progestinico come contraccettivi di prima scelta nelle donne con fattori di rischio cardiovascolare [57].

Più recentemente, uno studio prospettico ha dimostrato un significativo aumento del rapporto HDL/colesterolo totale e HDL/LDL dopo 12 mesi dall'impianto di rilascio ENG [58]. Per quanto riguarda il metabolismo del glucosio, è sta-

to evidenziato un aumento della resistenza insulinica e dei livelli di glucosio a 6 mesi dopo OGTT durante l'uso di impianti con ENG [59]. Tuttavia, il cambiamento nel profilo glicemico non sembra clinicamente significativo in soggetti sani e tende a rimanere stabile o a migliorare nel tempo [59]. In un recente studio comparativo con durata di 12 mesi, è stata valutata la sicurezza dell'impianto sul metabolismo dei carboidrati [60]. Uno studio prospettico controllato su venti donne in buona salute ha dimostrato che il dispositivo con ENG induce piccoli ma significativi cambiamenti nel pattern fibrinolitico cioè riduce i livelli del fattore V, VII, X e XI [53]. Inoltre, è stata evidenziata una riduzione della proteina C-reattiva e dei livelli crescenti transitori dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno (PAI) [61]. Questi risultati sembrano suggerire che non ci sono effetti pro-trombotici almeno nei primi sei mesi di utilizzo di ENG.

Metabolismo osseo

Il ruolo dell'influenza della contracccezione ormonale sulla densità minerale ossea (BMD) negli ultimi anni è stato più approfondito. Beerthuizen et al. [54] hanno confrontato prospetticamente la BMD in utilizzatrici di impianti con ENG e del dispositivo intrauterino non ormonale (IUD) [62]. Quarantaquattro donne nel gruppo ENG e 29 nel gruppo IUD, dai 18 ai 40 anni, sono state seguite per 2 anni. La BMD è stata misurata con la DEXA a livello lombare del collo femorale e del radio distale. I livelli di E2 erano comparabili tra i gruppi al basale e non correlati alla BMD basale [62]. Nessuna differenza clinicamente significativa è stata osservata nella BMD tra le utilizzatrici degli impianti ENG e le utilizzatrici di IUD e nessuna relazione è stata notata tra i livelli di E2 e le variazioni di BMD [62]. Un RCT prospettico [55] è stato recentemente condotto su una popolazione di 111 donne di età compresa tra 19 e 43 anni, per valutare i cambiamenti della BMD nelle utilizzatrici di impianti con ENG e con LNG utilizzando la misurazione della BMD seriale all'ulna e al radio distale [63]. Dopo 18 mesi, entrambe le braccia hanno dimostrato una diminuzione della BMD all'altezza dell'ulna, ma nessuna differenza al radio distale [64]. Inoltre anche se la BMD era significativamente diminuita, questo valore non è mai andato oltre il limite di 1 deviazione standard (punteggio Z <1 SD). Inoltre, lo studio ha considerato solo la BMD dell'avambraccio, che non è il miglior sito utile per predire il rischio di frattura. In conclusione, considerando la mancanza di dati a lungo termine sugli effetti a lungo termine dell'ENG sulla densità ossea, sono indicati ulteriori studi che possano anche stratificare le pazienti per età e funzione ovarica per valutare gli effetti dell'ENG sulla BMD nelle donne che non hanno ancora raggiunto il picco di massa ossea (<30 anni).

Libido

In uno studio di Bitzer le utilizzatrici di impianti con ENG hanno riportato una diminuzione della libido solo nel 5% dei casi [54]. Questa percentuale sembra diminuire durante il trattamento, anche se questa riduzione potrebbe essere determinata da un adattamento all'effetto collaterale piuttosto che una reale riduzione dell'incidenza dello stesso.

Malattie trasmesse sessualmente

Sembra che l'uso dell'impianto con ENG sia correlato con un aumentato rischio di sviluppare infezioni come la clamidia, ma con un rischio ridotto per altre malattie infettive del tratto genitale inferiore (vagini batterica, tricomoniasi e malattia infiammatoria pelvica) [64]. Tuttavia, molte donne che scelgono la contraccezione con metodi a lungo termine sono già una popolazione ad alto rischio. Un attento counseling sulla prevenzione delle malattie sessualmente trasmissibili, pertanto, è considerato necessario [64].

Per quanto riguarda le malattie sessualmente trasmissibili, è importante valutare se l'uso del dispositivo determina o meno un aumento del rischio di infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV). Infatti, sulla base dei dati disponibili, il rischio non appare essere aumentato nella popolazione generale [64]. Tuttavia, risultati non sono disponibili su popolazioni ad alto rischio. Recentemente, uno studio di coorte condotto in 13 Paesi su un totale di 4109 donne sieropositive africane e asiatiche, conferma che l'ENG (AHR 1,0, 95% CI 0,8-1,1), così come altri progestinici contraccettivi iniettabili e orali (AHR 0,8, 95% CI 0,6-1,1), non aumenta il rischio di progressione della malattia [65]. La progressione della malattia è stata registrata in 944 (29%) donne (tasso, 18,3/100 anni-donna) [65].

REVERSIBILITÀ DEL METODO

Diversi studi clinici hanno mostrato una rapida riduzione del livello sierico di ENG dopo la rimozione dell'impianto (da circa 220 pg/mL a non rilevabile livelli a 50 ore) dimostrando un rapido ritorno alla fertilità dopo la rimozione di Nexplanon® [22,66].

È necessario un adeguato counseling per il rischio di gravidanza dal momento della rimozione del dispositivo, infatti, un ciclo ovulatorio è stato ottenuto a 4 settimane dalla rimozione dell'impianto in oltre il 90% delle donne e l'ovulazione si è verificata dopo solo 2 settimane [22]. Bazin et al. [66] ha mostrato che il progestinico orale (nomegestrolo acetato) a bassa dose (1,25 mg/die) inibisce l'ovulazione pur permettendo la crescita follicolare mentre dosi di 2,5 o 5 mg al giorno sopprimono sia l'ovulazione che lo sviluppo del follicolo. Sulla base di queste considerazioni, nelle donne che richiedono ancora una copertura contraccettiva, dopo la rimozione dell'impianto, un nuovo metodo contraccettivo è immediatamente necessario.

Impianto con ENG e aborto medico e chirurgico

Le linee guida internazionali [67] raccomandano l'inserimento dell'impianto contraccettivo nello stesso giorno dell'esecuzione dell'aborto medico. Uno studio prospettico osservazionale recentemente pubblicato [60] ha messo a confronto pazienti che avevano inserito l'impianto lo stesso giorno dell'aborto e pazienti che avevano impiantato il metodo contraccettivo dopo la conclusione del percorso per l'aborto e ha dimostrato che non c'è una riduzione statisticamente significativa di efficacia e di sicurezza della terapia medica nel gruppo di trattamento con ENG.

Un altro studio invece ha dimostrato che l'efficacia della terapia medica utilizzata per l'interruzione volontaria della gravidanza era ridotta nel gruppo di pazienti in trattamento con impianto sottocutaneo inserito il primo giorno di somministrazione

della terapia medica (89,7%)rispetto al gruppo di controllo(97,4%) ($p = 0,3584$). Le pazienti trattate con dispositivo sottocutaneo tendevano a richiedere più dosi di misoprostolo per completare l'aborto medico rispetto ai controlli e nel gruppo con impianto all'ENG il rischio di fallimento sembrava essere almeno 3 volte più alto (10,3% contro il 2,6%) [68].

Un altro studio randomizzato condotto su 236 donne, ha valutato l'eventuale interferenza dell'inserimento di impianti con etonogestrel con il mifepristone e i rischi di fallimento dell'aborto medico ed eventuale nuova gravidanza nei successivi 6 mesi. Hanno dimostrato che l'inserimento di impianti con etonogestrel in aggiunta al mifepristone non ha aumentato in modo significativo il rischio di fallimento dell'aborto e ha aumentato la soddisfazione delle pazienti [69].

Un recente studio prospettico osservazionale ha confrontato le pazienti che hanno scelto di inserire l'impianto sottocutaneo per la contraccezione post-aborto, al momento della somministrazione di mifepristone con le pazienti che hanno scelto il posizionamento dopo la conclusione del trattamento medico. Dopo la consulenza contraccettiva, 119 donne hanno scelto l'impianto come metodo contraccettivo post-aborto. Nel gruppo di inserimento dell'impianto intra-aborto il tasso di continuazione delle pazienti dopo 6 mesi è stato del 73,7% (42/57). Nel gruppo di pazienti che aveva deciso di iniziare la contraccezione dopo la conclusione della terapia medica, il 59,7% (37/62) non ha eseguito la visita di follow-up dopo l'interruzione di gravidanza, il 24,2% (15/62) ha scelto un altro metodo e solo il 16,1% (10/62) ha inserito l'impianto. L'efficacia della interruzione di gravidanza medica era del 96,5% nel gruppo che aveva inserito l'impianto durante la terapia medica e del 98,4% nel gruppo di posizionamento dell'impianto post terapia medica. Pertanto, l'inserimento dell'impianto "intra-aborto" aumenta significativamente la probabilità di un efficace contraccettivo ad azione prolungata dopo l'aborto. L'efficacia della terapia medica non è stata significativamente modificata dall'inserimento dell'impianto intra-aborto[70].

Un recente studio randomizzato controllato condotto su 120 donne, è stato confrontato il tasso di utilizzo a 6 mesi dell'impianto con etonogestrel posto immediatamente dopo l'interruzione volontaria di gravidanza con tecnica chirurgica, con il posizionamento 2-4 settimane dopo la procedura. Settantatre partecipanti (49,3%) sono state randomizzate all'inserimento immediato dell'impianto dopo la tecnica chirurgica. Le restanti 75 (50,6%) sono state randomizzate per l'inserimento ritardato. Il tasso di inserimento era del 100% nel primo gruppo rispetto al 42,7% nel secondo gruppo ($P < .01$). A 6 mesi, 40 su 43 (93%) donne del primo gruppo hanno completato il follow-up e hanno continuato a utilizzare l'impianto, mentre 19 su 30 (63,3%) donne del secondo gruppo hanno completato il follow-up e stavano usando il dispositivo ($P = .002$) [71].

Questi dati sono stati confermati dal trial randomizzato controllato condotto da Hognert et al. L'efficacia dell'aborto medico era stata di 259/275 (94,2%) nel gruppo di pazienti in cui era stato inserito il dispositivo sottocutaneo il giorno stesso della prima somministrazione di mifepristone/misoprostolo e 239/249 (96%) nel gruppo di pazienti in cui veniva eseguito l'inserimento di routine dopo la conclusione dell'aborto, con una differenza di rischio dell'1,8% (95% CI -0,4-4,1%), che era entro il margine di equivalenza del $\pm 5\%$. A 6 mesi di fol-

low-up il tasso di nuove gravidanze era significativamente più basso nel gruppo di pazienti con inserimento immediato del dispositivo (2/277, 0,8%) rispetto al gruppo con inserimento di routine post aborto (10/261, 3,8%) $P = 0,018$. [72].

Effetti teratogeni

Per quanto riguarda gli effetti teratogeni degli impianti ENG, studi condotti su animali hanno mostrato che l'esposizione uterina a dosi di ENG 400-800 volte superiori al dosaggio utilizzato nelle donne non ha alcun effetto sullo sviluppo fetale [73]. Le segnalazioni di casi di gravidanze con inavvertita esposizione all'impianto contraccettivo di etonogestrel nel primo trimestre non hanno mostrato rischi teratogeni o esiti avversi della gravidanza. Un recente case report ha mostrato le osservazioni cliniche di una nulligravida di 15 anni che ha continuato il suo impianto contraccettivo con etonogestrel durante la gravidanza e il parto, senza esiti avversi materni o neonatali. La paziente ha poi continuato il suo impianto contraccettivo come metodo contraccettivo postparto affidabile. Sebbene i suoi risultati favorevoli siano coerenti con la letteratura farmacologica disponibile, sono necessari più dati a supporto della sicurezza in questa fase [74]. Tuttavia, le linee guida internazionali [67] suggeriscono di rimuovere l'impianto se la donna decide di continuare la gravidanza (livello di evidenza D).

SICUREZZA ED EFFICACIA DELL'IMPIANTO CON ENG IN SPECIFICI GRUPPI DI POPOLAZIONE (ADOLESCENTI, DONNE ANZIANE, OBESI, POST-PARTUM E ALLATTAMENTO AL SENO)

Adolescenti

L'impianto può essere un'opzione particolarmente indicata per le adolescenti, specialmente nel periodo postpartum [75]. Uno studio di coorte prospettico [76] stato condotto su 137 adolescenti dopo il parto (12-18 anni) per confrontare l'incidenza di gravidanze ricorrenti in un periodo di 24 mesi post parto tra le utilizzatrici dell'impianto con ENG, COC o DMPA e metodi di barriera o nulla [76].

Le adolescenti che scelgono il dispositivo all' ENG hanno meno probabilità di avere una gravidanza indesiderata ma a 24 mesi hanno un tasso di interruzione del metodo contraccettivo più alto rispetto a chi sceglie COC o DMPA e metodi di barriera o nulla [76]. Gli endpoint intermedi dello studio hanno mostrato che il pattern di sanguinamento nelle adolescenti è simile a quello della popolazione generale [76]. Sebbene l'impianto sia considerato efficace nelle adolescenti, come in precedenza notato, gli effetti dell'ENG sul metabolismo osseo nelle donne che non hanno ancora raggiunto il picco di massa ossea rimane incerto. La BMD è solo un marker ancora non specifico dei rischi reali di frattura; tuttavia, è rassicurante che un esame della BMD nelle utilizzatrici dell'impianto rispetto alle utilizzatrici di uno IUD in rame non abbia mostrato alcuna differenza nella BMD a livello della colonna lombare, del femore prossimale o del radio distale [73]. Inoltre, i livelli di E2 erano simili in entrambi i gruppi.

Donne sopra i 35 anni

È stato condotto uno studio prospettico in Thailandia al fine di valutare il pattern mestruale e gli effetti collaterali dell'impianto con ENG in 51 donne di età superiore ai 35 anni [76]. Non si sono evidenziate gravidanze indesiderate durante 6 mesi di utilizzo anche in questo studio. Il pattern mestruale più comune è il sanguinamento irregolare seguito da amenorrea. A 6 mesi di follow-up non sono stati segnalati cambiamenti significativi nel peso corporeo, BMI [76]. Pertanto, l'uso di impianti ENG può essere considerato sicuro ed efficace e dovrebbe diventare un'opzione di scelta contraccettiva nelle donne di età superiore ai 35 anni che hanno controindicazioni per uso contraccettivo orale.

Donne sovrappeso/obese

Sono disponibili pochi studi per guidare il processo decisionale sull'uso dell'impianto con ENG nelle donne obese perché la maggior parte degli studi ha escluso donne che pesano più del 130% del peso corporeo ideale [77]. Uno studio multicentrico condotto su 417 donne sane in età fertile senza distinzione per peso o BMI ha valutato i tassi di efficacia e di continuazione. Gli effetti collaterali sono stati riportati dal 44,4% degli utenti, ma la percentuale era scesa al 16,5% entro la fine dello studio. Il tasso di continuazione era del 61,4%. Il motivo più comune di interruzione precoce (nel 21,1% dei partecipanti) è stato il disturbo mestruale. Pertanto hanno dimostrato un'elevata efficacia e un tasso di continuazione accettabile. In un'analisi post-marketing, le gravidanze riportate sono state poche e ugualmente presenti in tutte le categorie di peso [78]. Anche se la percentuale di gravidanza indesiderata nelle donne obese era da due volte a tre volte superiore di quella nelle donne di peso normale, l'impianto con ENG è rimasto altamente efficace [78]. Riferendosi alle classi di peso corporeo, non c'era alcuna differenza significativa nel peso corporeo tra donne in cui il dispositivo risultava inefficace e il peso corporeo della popolazione generale [78, 79]. In conclusione, in attesa di nuovi dati il sistema può essere offerto alle donne obese come metodo contraccettivo associato al giusto counseling. Infatti, attualmente l'impianto di rilascio con ENG risulta nella Categoria 1 nelle raccomandazioni dell'OMS per le donne obese con un BMI ≥ 30 kg/m² [80].

Utilizzo nel Post-parto e allattamento

In letteratura sono presenti pochi dati di efficacia e sicurezza sul dispositivo sia dopo il parto che durante l'allattamento. Un recente RCT pilota condotto su 44 donne sane in allattamento e che hanno inserito l'impianto con rilascio di ENG 24-48 ore dopo il parto oppure l'uso di DMPA alla sesta settimana dopo il parto [80] non ha dimostrato nessun cambiamento nella pressione sanguigna, emocromo, profilo lipidico e infiammatorio [81]. Nessun effetto è stato notato, sulla quantità e qualità del latte materno e la crescita di bambini allattati al seno da madri che utilizzavano impianti all' ENG [82]. Questi dati sono stati anche recentemente confermati in un altro RCT [83].

Un altro studio retrospettivo si è proposto di analizzare l'associazione della depressione postpartum con i farmaci (compresi i dispositivi contraccettivi e gli impianti) con eventi avversi segnalati spontaneamente o riportati nel database del Sistema

di segnalazione degli eventi avversi della US Food and Drug Administration. Sono stati analizzati i rapporti della depressione postpartum con vari progestinici: levonorgestrel (dispositivo intrauterino con rilascio del progestinico), etonogestrel (impianto contraccettivo ormonale), sertralina e drospirenone (contenuto in un contraccettivo orale).

La correlazione risultava rispettivamente: 12,5 (8,7-18,0), 14,0 (8,5- 22,8), 12,2 (6,5-23,1) e 5,4 (2,7-10,9). Quindi tra i farmaci presenti nel database del Sistema di segnalazione degli eventi avversi della Food and Drug Administration degli Stati Uniti, l'uso di un dispositivo intrauterino con progestinico o di un impianto sottocutaneo con ENG sembrerebbe essere correlato ad un rischio di depressione postpartum maggiore rispetto all'utilizzo del contraccettivo orale contenente drospirenone [84].

Roberts et al. hanno eseguito un'analisi secondaria dei registri assicurativi di 75.528 donne post-partum arruolate nel sistema medico militare statunitense, valutando il rapporto tra l'uso di contraccettivi ormonali e il successivo uso di antidepressivi o la diagnosi di depressione nei primi 12 mesi dopo il parto. Nell'analisi multivariata che si adattava ai dati demografici, sia l'uso di antidepressivi sia la diagnosi con depressione erano associati a: età più giovane, stato socioeconomico inferiore e una storia di servizio militare.

Rispetto alle donne che non usavano contraccettivi ormonali, l'uso di contraccettivi contenenti etonogestrel era associato a un rischio più elevato di uso di antidepressivi (impianto: adjHR: 1,22 (IC 95%: 1,06-1,41), $p < 0,001$; Ring: 1,45 (1,16-1,80), $p = 0,001$). L'uso di pillole con noretisterone era associato a un minor rischio di uso di antidepressivi (0,58 (0,52-0,64), $p < 0,001$) e diagnosi di depressione (0,56 (0,49-0,64), $p < 0,001$). L'uso di un sistema intrauterino con levonorgestrel era associato a un minor rischio di diagnosi di depressione (0,65 (0,52-0,82), $p < 0,001$). Pertanto secondo questa analisi il rischio di diagnosi di depressione maggiore e l'uso di antidepressivi nel periodo postpartum varia a seconda del tipo di contraccezione ormonale utilizzata. Sicuramente sono necessarie ulteriori ricerche per descrivere i meccanismi di queste relazioni [85].

TEMPI E PROCEDURE PER IL CORRETTO POSIZIONAMENTO

Anche se Nexplanon® risulta equivalente a Implanon® da un punto di vista farmacologico, ci sono differenze significative nelle procedure di inserimento. In effetti, il nuovo dispositivo da impiantare Nexplanon® è associato al rischio quasi assente di fallimento del sistema stesso (www.nexplanon.co.uk/training). Tuttavia, l'inserimento del nuovo

impianto radio-opaco deve rispettare alcuni passaggi procedurali essenziali che consentono di facilitare la procedura di inserimento stessa e ridurre le complicanze. (www.nexplanon.co.uk/training).

Tempi di inserimento

Nelle pazienti che non usano alcun metodo contraccettivo, l'impianto deve essere posizionato tra il giorno 1 e il giorno 5 del ciclo. Nelle donne che in precedenza ha utilizzato l'impianto come metodo contraccettivo, il nuovo dispositivo deve essere inserito al momento della rimozione del precedente impianto (www.nexplanon.co.uk/training). Se Nexplanon® è inserito dopo il ciclo mestruale, è possibile che l'ovulazione sia già avvenuta e che l'ovocita sia già fertilizzato. È anche possibile che la donna rimanga incinta se l'ovulazione si è verificata poco prima o durante l'inserimento del dispositivo. Per questi motivi, al fine di prevenire la gravidanza, si consiglia di utilizzare un metodo di barriera per almeno 7 giorni dopo l'inserimento dell'impianto. Il momento opportuno per inserire Nexplanon® in particolare dipende dal tipo di metodo contraccettivo precedentemente utilizzato da la donna (Tabella II).

Procedura di inserimento

Al fine di facilitare l'inserimento dell'impianto a livello sottocutaneo è stato progettato un nuovo applicatore per l'inserimento di Nexplanon® (www.nexplanon.co.uk). L'applicatore è dotato di un meccanismo di bloccaggio del cappuccio che garantisce il mantenimento dell'impianto nel suo contenitore prima dell'inserimento e consente il movimento di scorrimento con una mano

Il sito dell'impianto e la procedura iniziale per inserire Nexplanon® non differiscono da quelli indicati per Implanon® (www.nexplanon.co.uk/training). Durante la procedura di inserimento del dispositivo la donna sdraiata con il braccio (il non dominante) extra-ruotato e flesso sul gomito. Il sito ottimale per l'inserimento si trova sulla superficie del braccio mediale a 8-10 cm sopra l'epicondilo mediale dell'omero (passaggio 1, Figura 1). In effetti, in questa regione del braccio, la pelle è sottile e facilita la perforazione dell'ago e la palpazione del supporto del dispositivo. Il bastoncino è anche meglio conservato perché si trova sul braccio non dominante. In questa posizione il dispositivo è relativamente distante dai vasi e dalle strutture nervose. L'area identificata come il sito di inserimento viene disinfettato e quindi anestetizzato (passaggio 2, Figura 1). L'anestesia locale può essere eseguita utilizzando uno spray anestetico o una iniezione sottovutanea di lidocaina (2 ml all'1%); l'applicazione deve essere eseguita appena sotto la pelle lungo il canale per una lunghezza massima di circa 4 cm. Una volta rimosso il cappuccio dall'applicatore, l'impianto può essere praticato (passaggio 3, Figura 1). Durante l'inserimento del dispositivo è consigliato che l'operatore controlli il corretto avanzamento del dispositivo sotto la cute mediante visualizzazione diretta dell'ago.

In particolare, al fine di fornire un corretto inserimento di Nexplanon®, la pelle deve essere tesa e la punta dell'applicatore deve essere angolato a meno di 30 gradi per raggiungere pelle, tessuto sottocutaneo, derma e tessuto sub-dermico (Figura 1). Una volta che la punta raggiunge il tessuto sub-dermico, l'applicatore è posto orizzontalmente e portato verso l'alto per

Metodo contraccettivo precedente	Tempi di inserimento
Nessuna contraccezione	Giorni 1-5 del ciclo
COC, cerotto, anello (terapia combinata E/P)	Durante il periodo libero da terapia
POP	In qualsiasi momento
Nexplanon / IUS	Lo stesso giorno della rimozione
Aborto del primo trimestre	Lo stesso giorno
Aborto del secondo trimestre	21-28 giorno del ciclo

Tabella 2. Tempistiche appropriate per inserire Nexplanon®.

sollevare la pelle e inserire l'ago lungo tutta la sua lunghezza sotto controllo visivo. L'ago deve essere mantenuto superficialmente per garantire che il dispositivo sia inserito sotto la pelle stessa (www.nexplanontraining.co.uk) (Figura 1). L'applicatore deve quindi essere stabilizzato contro il braccio e la leva di rilascio dell'impianto tirata indietro. A questo punto il sistema è posizionato e l'applicatore può essere rimosso (Figura 1). La localizzazione del dispositivo è un momento cruciale per una corretta procedura di inserimento e dovrebbe essere eseguita subito dopo l'impianto. Il primo tentativo di localizzazione dovrebbe sempre essere fatto dalla palpazione. Se la palpazione non consente la localizzazione dell'impianto, possono essere adottate strategie alternative (raggi X, ultrasuoni). Inoltre, se la posizione dell'impianto è dubbia, l'operatore deve sempre consigliare alle donne di usare il preservativo o un altro metodo contraccettivo fino a quando la presenza dell'impianto non è stata confermata. Alla fine della procedura, l'area di inserimento sarà coperta con una garza sterile e una benda. La benda sarà rimossa dopo 24 ore, mentre la garza dopo 4-5 giorni

Localizzazione prima della rimozione

Se non è possibile localizzare l'impianto, se la posizione del dispositivo è in dubbio o se il dispositivo è in profondità e l'operatore non è sufficientemente esperto, l'approccio più corretto è o contattare il produttore, che fornirà indicazioni in merito a centri con esperienza nella rimozione di impianti difficili da individuare (Organon Laboratories Limited, Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0FL, Regno Unito). In effetti, la rimozione di impianti inseriti troppo profondamente devono essere eseguiti con attenzione per prevenire i danni alle strutture nervose e vascolari e dovrebbe essere eseguita da operatori che hanno familiarità con l'anatomia del braccio. L'ecografia è il modo meno invasivo per cercare l'impianto ed è preferibile per una serie di motivi: evita l'esposizione a radiazioni ed è la procedura più accurata perché fornisce un'immagine tridimensionale. Nel tentativo di localizzare l'impianto, l'ecografia è il primo passo. La visualizzazione ecografica 3D è stata recentemente introdotta e, sulla base di queste considerazioni, la procedura di rimozione può essere eseguita sotto controllo a ultrasuoni. La radiografia può essere utilizzata per confermare la presenza dell'impianto e identificare l'area in cui si trova. Anche se la presenza dell'impianto è stata confermata dai raggi X è ancora consigliabile utilizzare gli ultrasuoni per rimuoverlo successivamente. In altri casi può essere suggerito l'uso della risonanza magnetica (MRI).

I movimenti e le migrazioni del sistema sono piuttosto rari e di solito di pochi millimetri. La difficoltà nel localizzare l'impianto è più comunemente causata da un inserimento troppo profondo o in un sito diverso rispetto a quello consigliato. In rari casi è possibile una reale migrazione del sistema. In questi eventi, un approccio razionale potrebbe essere quello di lasciare il sistema sul posto evitando un intervento chirurgico complesso e per dosare i livelli di ENG nel sangue. Il test ENG è un esame del sangue eseguito per identificare la presenza dell'impianto attraverso la rilevazione dei livelli circolanti dell'ormone rilasciato dall'impianto stesso. Ci sono pochi laboratori in grado di eseguire questo test. Il medico che ritiene opportuno utilizzare questo test, deve quindi contattare il produttore per maggiori informazioni. Inoltre, a causa di fenomeni di cross-

reattività, il test non può essere eseguito nelle donne che stanno assumendo qualsiasi altra terapia ormonale

Tecnica di rimozione

Una volta localizzato il dispositivo, è necessario premere l'estremità prossimale per provocare un sollevamento della parte distale. Identificata la parte distale, dopo anestesia locale, si pratica una piccola incisione cutanea in questa zona. La porzione distale quando esce, potrebbe essere coperta da una capsula fibrosa che, nel tempo, si è formata intorno al dispositivo. Liberato dal rivestimento fibroso circostante, l'impianto sarà agganciato con un ferretto chirurgico e completamente rimosso. A questo punto, se la donna richiede l'inserimento di un nuovo dispositivo, può essere inserito nello stesso braccio e attraverso la stessa incisione attraverso cui è stato rimosso il vecchio sistema. Se il nuovo Nexplanon® viene inserito attraverso l'incisione fatta per la rimozione, la piccola incisione fatta per la rimozione può essere usata come un ingresso per l'ago del nuovo applicatore. Inoltre, il "Canale per l'inserimento" deve essere anestetizzato appena sotto la pelle a partire dalla zona di incisione. È essenziale inserire l'ago lungo tutta la sua lunghezza. Nel caso in cui l'impianto sporga parzialmente, è opportuno farlo rimuovere e reinserire un nuovo dispositivo sterile.

Complicazioni

Complicazioni derivanti da un inserimento improprio nel caso in cui l'applicatore non sia tenuto fisso contro il braccio quando il cursore viene tirato indietro, o se viene rimosso precocemente (con l'ago), l'impianto può sporgere dal sito di inserimento. Questa complicazione è più frequente quando la procedura viene eseguita da un operatore "inesperto". L'impianto sporgente non dovrebbe essere "spinto dentro" perché non è più sterile. Un nuovo applicatore sterile che può essere inserito nello stesso sito. Se l'impianto esce completamente dal sito di inserimento dovrebbe essere rimosso come precauzione. Se durante l'inserimento l'angolo tra l'ago e la pelle la superficie non è corretta, potrebbe portare all'inserimento del dispositivo nel muscolo o nella fascia. Sebbene l'impianto possa essere efficace anche se situato nel muscolo o nella fascia, possono insorgere complicazioni. In primo luogo, potrebbero essere utilizzate tecniche di imaging come ultrasuoni o raggi X necessari per confermare la presenza dell'impianto impalpabile. Inoltre, l'impianto potrebbe migrare altrove. Se il dispositivo non è stato identificato mediante tecniche di imaging, potrebbe essere necessario un test che analizzi i livelli di ENG per confermare la presenza o l'assenza del impianto impalpabile [86]. Tuttavia, non esiste alcuna indicazione assoluta o necessaria per la rimozione anticipata del dispositivo in caso di dubbia localizzazione tramite palpazione o in caso di migrazione del sistema. In secondo luogo, la difficoltà nel localizzare l'impianto o danni causati dal dispositivo alle strutture anatomiche circostanti potrebbero rendere difficile la rimozione dell'impianto e indurre ad un aumentato rischio di complicazioni. Poiché la procedura per l'inserimento del nuovo dispositivo richiede una tecnica specifica che serve a ridurre le complicazioni derivanti da un inserimento improprio, si raccomanda che gli operatori che desiderino diventare "installatori" acquisiscano adeguate competenze tecniche attraverso la partecipazione a corsi di formazione. La Food and Drug Administration (FDA) e L'A-

genzia europea del farmaco (EMA) raccomandano che gli operatori facciano almeno 3 ore di allenamento prima di iniziare a impiantare i dispositivi. Ogni corso di formazione deve includere una sessione di simulazione per l'inserimento di un Nexplanon®-placebo su un braccio artificiale. La formazione dovrebbe essere coordinata da un rappresentante della società che distribuisce il dispositivo.

Complicazioni correlate al sito di impianto

La complicazione più frequente per quanto riguarda il sito di impianto è il dolore. Il dolore si verifica nel 2,9% di donne con impianto (27 su 923 soggetti) ad ogni visita. Alla fine del follow-up, prima della rimozione dell'impianto, il dolore è stato riportato nello 0,5% di donne (5 su 923 soggetti) [30].

Complicazioni determinate da una rimozione errata

Tra le complicazioni che si verificano durante la rimozione del dispositivo ci sono: la rottura dell'impianto, l'incapacità di palpare l'impianto prima della sua rimozione, difficoltà nella rimozione dell'impianto a causa del suo inserimento profondo, o perché l'impianto è strettamente fissato al tessuto fibroso o aderente al tessuto sottostante, e difficoltà nel trovare l'impianto. Di recente, sono stati segnalati due casi di lesione del nervo mediano in seguito a dissezione per rimuovere un dispositivo "impalpabile" [44] evidenziando la necessità, in caso di dispositivo impalpabile, di studiare il paziente con tecniche di imaging e programmare la rimozione con un chirurgo qualificato.

NEXPLANON: POSSIBILE SCELTA CONTRACCETTIVA

Considerando il numero di opzioni contraccettive disponibili, è essenziale che i medici concentrino i loro sforzi sia per aiutare le donne a scegliere il miglior metodo contraccettivo, ma anche per migliorare la continuazione di trattamento, e dovrebbe essere scelto in relazione ai bisogni, alle preferenze e le condizioni mediche generali della donna [87]. Questo approccio consente di ottenere una buona adesione al trattamento, infatti, i tassi di fallimento dei contraccettivi sono più alti nelle donne con scarsa compliance rispetto alle donne con buona compliance (7,5 vs 2,2%) [87].

L'operatore dovrebbe dare alle donne tutte le informazioni relative alle caratteristiche strutturali e funzionali del dispositivo e qualsiasi aspetto relativo al dispositivo che causa l'ansia dovrebbe essere discusso con la donna. Pertanto, è necessario un attento counseling anche sui benefici e rischi e potenziali eventi avversi (cambiamenti nei pattern di sanguinamento, aumento di peso, comparsa di acne e/o irsutismo, disturbi psichiatrici, ecc.) [31]. Questo approccio dovrebbe migliorare la compliance e il tasso di continuazione con particolare riguardo alle anomalie del pattern mestruale che rappresentano la causa principale di richiesta di rimozione anticipata del dispositivo [45]. Infine, durante la consulenza dovrebbe essere ricordato alle pazienti che non sono protette dalle malattie a trasmissione sessuale, durante la terapia con Nexplanon®.

INDICAZIONI E CONTROINDICAZIONI

Ad oggi, la contraccezione è l'unica indicazione per l'uso di Nexplanon® sebbene sia presente l'efficacia non contraccettiva dell'impianto con ENG [33]. Nel 2004

l'OMS ha individuato i criteri di ammissibilità medica per l'uso di contraccettivi ormonali secondo condizioni specifiche selezionando una categoria da 1 a 4 [80].

Categorie:

1. include le donne con una condizione per la quale non vi è alcuna restrizione per l'uso del metodo contraccettivo;
2. con una condizione dove i vantaggi dell'uso del metodo generalmente superano il rischi teorici o comprovati;
3. con una condizione in cui i rischi teorici o comprovati di solito superano i vantaggi dell'uso del metodo;
4. con una condizione che rappresenta un rischio sanitario inaccettabile se viene utilizzato il metodo contraccettivo.

Per quanto riguarda l'impianto ENG, solo le donne con un concomitante cancro al seno sono inclusi nella categoria 4. Rientrano nella categoria 3 gravi condizioni come la cirrosi non compensata/grave, benigna e maligna tumori del fegato, una storia di ictus o cardiopatia ischemica, sanguinamento vaginale anomalo precedente cancro al seno senza recidiva a 5 anni e lupus eritematoso sistemico (LES) con positività degli anticorpi anti-fosfolipidi. Sulla base dei dati attuali, l'efficacia contraccettiva e il rischio di eventi avversi correlati all'impianto di rilascio ENG non sarebbe influenzato dall'età. Inoltre, l'impianto è una opzione contraccettiva valida ed efficace per giovani donne in peri-menopausa [80]. L'efficacia dell'impianto è stato dimostrato nelle donne in sovrappeso o obese [80,88].

Appare sicuro ed efficace quando viene impiegato in donne che allattano al seno, anche se sono presenti dati contrastanti sulla correlazione del Nexplanon con la depressione postpartum [31]. Nelle donne di età compresa tra 18 e 40 anni, è stata dimostrata la sicurezza sul tessuto osseo [31]. Malattie metaboliche come il diabete mellito (DM) non sono considerate tra i criteri di non elegibilità [80].

Non è stata dimostrata nessuna evidenza di peggioramento delle malattie sessualmente trasmissibili o dell'infezione da HIV [64, 65]. Nexplanon® rappresenta un metodo di contraccezione sicuro ed efficace per le donne affette da malattie sessualmente trasmesse compreso l'HIV/AIDS, sebbene, in questo gruppo di pazienti, l'uso di metodi di barriera dovrebbe essere sempre incoraggiato. Inoltre, l'uso di farmaci antiretrovirali può portare a interazioni farmacologiche e modificare l'efficacia della contraccezione ormonale [89]. L'impianto sottocutaneo ENG può essere utilizzato nelle donne con emicrania con o senza aura. Nexplanon® può essere utilizzato in donne con condizioni mediche che controindicano l'uso di estrogeni [80].

CONCLUSIONI

L'impianto sottocutaneo contenente ENG rappresenta un efficace metodo contraccettivo reversibile a lungo termine. Ad oggi, la contraccezione è l'unica indicazione per l'impianto contenente ENG ma sono stati dimostrati altri effetti positivi; migliora la dismenorrea e il dolore pelvico cronico associato all'endometriosi. Può essere utilizzato dalle pazienti che presentano controindicazioni alla terapia contraccettiva estroprogestinica e da quelle che richiedono un contrac-

cettivo di lunga durata dopo interruzione volontaria di gravidanza con il vantaggio del posizionamento dello stesso durante la prima somministrazione della terapia medica o subito dopo la procedura chirurgica. La possibilità della reversibilità rapida del metodo e l'assenza del vincolo dell'assunzione quotidiana rappresentano punti di forza di questo metodo contraccettivo. Sicuramente il pattern mestruale anomalo che coinvolge i 2/3 delle donne che utilizzano l'impianto con ENG rappresenta l'evento avverso più frequente e spesso è la causa di sospensione del metodo contraccettivo. Disturbi psichici, umore depresso e labilità emotiva possono essere associati al suo utilizzo, e possono essere alcuni dei motivi di richiesta della rimozione

del dispositivo dopo qualche mese dall'inserimento. È fondamentale eseguire il counseling preimpianto per garantire una corretta gestione successiva e la compliance della paziente al metodo scelto.

Anche se sulla base dei dati disponibili in letteratura sembra che l'impianto contenente ENG sia sicuro in termini di rischio cardiovascolare, metabolico e osseo, al fine di chiarire l'efficacia e la sicurezza dello stesso in specifici gruppi di popolazione normalmente esclusi dalla maggior parte degli studi clinici (adolescenti, donne obese, donne in allattamento o puerpere) sono necessarie ulteriori ricerche.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Sundaram A, Vaughan B, Kost K, Bankole A, Finer L, Singh S, et al. Contraceptive Failure in the United States: Estimates from the 2006-2010 National Survey of Family Growth: contraceptive failure rates in the U.S. *Perspect Sex Reprod Health* 2017;49:7-16. doi:10.1363/psrh.12017.
2. Steiner MJ, Lopez LM, Grimes DA, Cheng L, Shelton J, Trussell J, et al. Sino implant (II) — a levonorgestrel-releasing two-rod implant: systematic review of the randomized controlled trials. *Contraception* 2010;81:197-201. doi:10.1016/j.contraception.2009.10.013.
3. Hatcher RA. *Contraceptive technology*. New York, N.Y.: Ardent Media; 2011
4. Bachorik A, Friedman J, Fox A, Nucci AT, Horowitz CR, Diaz A. Adolescent and Young Adult Women's Knowledge of and Attitudes Toward Etonogestrel Implants. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2015;28:229-33. doi:10.1016/j.jpjag.2014.08.002.
5. Burns B, Grindlay K, Dennis A. Women's Awareness of, Interest in, and Experiences with Long-acting Reversible and Permanent Contraception. *Womens Health Issues* 2015;25:224-31. doi:10.1016/j.whi.2014.12.006.
6. Spies EL, Askelson NM, Gelman E, Losch M. Young Women's Knowledge, Attitudes, and Behaviors Related to Long-Acting Reversible Contraceptives. *Womens Health Issues* 2010;20:394-9. doi:10.1016/j.whi.2010.07.005.
7. Foster DG, Biggs MA, Malvin J, Bradsberry M, Darney P, Brindis CD. Cost Savings from the Provision of Specific Contraceptive Methods in 2009. *Womens Health Issues* 2013;23:e265-71. doi:10.1016/j.whi.2013.05.004.
8. Trussell J, Lalla AM, Doan QV, Reyes E, Pinto L, Gricar J. Cost effectiveness of contraceptives in the United States. *Contraception* 2009;79:5-14. doi:10.1016/j.contraception.2008.08.003.
9. World Health Organization, Reproductive Health and Research, World Health Organization. *Medical eligibility criteria for contraceptive use*. 2015.
10. Diedrich J, Zhao Q, Madden T, Secura G, Peipert J. Three-year Continuation of Reversible Contraception. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:662.e1-662.e8. doi:10.1016/j.ajog.2015.08.001.
11. Kavanaugh ML, Jerman J. Contraceptive method use in the United States: trends and characteristics between 2008, 2012 and 2014. *Contraception* 2018;97:14-21. doi:10.1016/j.contraception.2017.10.003.
12. Bahamondes L, Bahamondes MV. New and emerging contraceptives: a state-of-the-art review. *Int J Womens Health* 2014;221. doi:10.2147/IJWH.S46811.
13. Turok DK, Gawron LM, Lawson S. New developments in long-acting reversible contraception: the promise of intrauterine devices and implants to improve family planning services. *Fertil Steril* 2016;106:1273-81. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.09.03
14. Mansour D. Nexplanon(®): what Implanon(®) did next. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2010;36:187-189.
15. Sitruk-Ware R. New progestagens for contraceptive use. *Hum Reprod Update* 2006;12:169-178. 7.
16. Sitruk-Ware R, Nath A. Metabolic effects of contraceptive steroids. *Rev Endocr Metab Disord* 2011;12:63-75.
17. Mäkäräinen L, van Beek A, Tuomivaara L, Asplund B, Coelingh Bennink H. Ovarian function during the use of a single contraceptive implant: Implanon compared with Norplant. *Fertil Steril* 1998;69:714-721.
18. Wenzl R, van Beek A, Schnabel P, Huber J. Pharmacokinetics of etonogestrel released from the contraceptive implant Implanon. *Contraception* 1998;58:283-288.
19. Diaz S, Pavez M, Moo-Young AJ, Bardin CW, Croxatto HB. Clinical trial with 3 keto-desogestrel subdermal implants. *Contraception* 1991;44:393-408.
20. McNicholas C, Swor E, Wan L, Peipert JF. Prolonged use of the etonogestrel implant and levonorgestrel intrauterine device: 2 years beyond Food and Drug Administration-approved duration. *Am J Obstet Gynecol* 2017. doi:10.1016/j.ajog.2017.01.036.
21. Sivin I, Wan L, Ranta S, Alvarez F, Brache V, Mishell DR, et al. Levonorgestrel concentrations during 7 years of continuous use of Jadelle contraceptive implants*. *Contraception* 2001;64:43-49.
22. Davies GC, Feng LX, Newton JR, Van Beek A, Coelingh-Bennink HJ. Release characteristics, ovarian activity and menstrual bleeding pattern with a single contraceptive implant releasing 3 ketodesogestrel. *Contraception*. 1993 Mar;47(3):251-61.

23. Croxatto HB. Mechanisms that explain the contraceptive action of progestin implants for women. *Contraception* 2002;65:21–27.
24. Davies GC, Feng LX, Newton JR, Van Beek A, Coelingh-Bennink HJ. Release characteristics, ovarian activity and menstrual bleeding pattern with a single contraceptive implant releasing 3-ketodesogestrel. *Contraception* 1993;47:251–261
25. Van den Bosch T, Donders GG, Riphagen I, Debois P, Ameye L, De Brabanter J, Van Huffel S, et al. Ultrasonographic features of the endometrium and the ovaries in women on etonogestrel implant. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20:377–380.
26. Varma R, Mascarenhas L. Endometrial effects of etonogestrel (Implanon) contraceptive implant. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001;13:335–341.
27. Lortlar N, Kilic S, Peker T, Zulfikaroglu E, Omeroglu S, Erbas D, Celik HH, et al. The long-term effects of progesterone-only contraceptives on endometrium and ovary in rats. *Arch Gynecol Obstet* 2010;281:1051–1059.
28. Darney P, Patel A, Rosen K, Shapiro LS, Kaunitz AM. Safety and efficacy of a single-rod etonogestrel implant (Implanon): results from 11 international clinical trials. *Fertil Steril* 2009;91:1646–1653.
29. Thaxton L, Lavelanet A. Systematic review of efficacy with extending contraceptive implant duration. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018 Oct 21. doi: 10.1002/ijgo.12696.
30. Mansour D, Inki P, Gemzell-Danielsson K. Efficacy of contraceptive methods: A review of the literature. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2010;15:4–16
31. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice; Long-Acting Reversible Contraception Working Group. ACOG Committee Opinion no. 450: Increasing use of contraceptive implants and intrauterine devices to reduce unintended pregnancy. *Obstet Gynecol* 2009;114:1434–1438.
32. Food and Drug Administration. Second report on intrauterine contraceptive devices. Washington (DC): Food and Drug Administration;1978.
33. Funk S, Miller MM, Mishell DR Jr, Archer DF, Poindexter A, Schmidt J, Zampaglione E; Implanon US Study Group. Safety and efficacy of Implanon, a single-rod implantable contraceptive containing etonogestrel. *Contraception* 2005;71:319–326
34. Mansour D, Korver T, Marintcheva-Petrova M, Fraser IS. The effects of Implanon on menstrual bleeding patterns. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2008;13 Suppl 1:13–28.
35. Casey PM, Long ME, Marnach ML, Bury JE. Bleeding related to etonogestrel subdermal implant in a US population. *Contraception* 2011;83:426–430.
36. Walch K, Unfried G, Huber J, Kurz C, van Trotsenburg M, Pernicka E, Wenzl R. Implanon versus medroxyprogesterone acetate: effects on pain scores in patients with symptomatic endometriosis—a pilot study. *Contraception* 2009;79:29–34.
37. Walch K, Unfried G, Huber J, Kurz C, van Trotsenburg M, Pernicka E, Wenzl R. Implanon versus medroxyprogesterone acetate: effects on pain scores in patients with symptomatic endometriosis—a pilot study. *Contraception*. 2009 Jan;79(1):29–34. doi: 10.1016/j.contraception.2008.07.017.
38. Carvalho N, Margatho D, Cursino K, Benetti-Pinto CL, Bahamondes L. Control of endometriosis-associated pain with etonogestrel-releasing contraceptive implant and 52-mg levonorgestrel-releasing intrauterine system: randomized clinical trial. *Fertil Steril*. 2018 Nov;110(6):1129–1136. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.07.003.
39. Yonkers KA, O'Brien PM, Eriksson E. Premenstrual syndrome. *Lancet* 2008;371:1200–1210.
40. Palomba S, Falbo A, Di Cello A, Materazzo C, Zullo F. Nexplanon: the new implant for long-term contraception. A comprehensive descriptive review. *Gynecol Endocrinol*. 2012 Sep;28(9):710–21. doi: 10.3109/09513590.2011.652247. Epub 2012 Feb 17.
41. Shokeir T, Amr M, Abdelshaheed M. The efficacy of Implanon for the treatment of chronic pelvic pain associated with pelvic congestion: 1-year randomized controlled pilot study. *Arch Gynecol Obstet* 2009;280:437–443.
42. Power J, French R, Cowan F. Subdermal implantable contraceptives versus other forms of reversible contraceptives or other implants as effective methods of preventing pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD001326.
43. Belsey EM, Machin D, d'Arcangues C. The analysis of vaginal bleeding patterns induced by fertility regulating methods. World Health Organization Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction. *Contraception* 1986;34: 253–260.
44. Gillies R, Scougall P, Nicklin S. Etonogestrel implants - case studies of median nerve injury following removal. *Aust Fam Physician* 2011;40:799–800
45. Belsey EM, Farley TM. The analysis of menstrual bleeding patterns: a review. *Contraception* 1988;38:129–156.
46. Abdel-Aleem H, d'Arcangues C, Vogelsong KM, Gülmezoglu AM. Treatment of vaginal bleeding irregularities induced by progestin only contraceptives. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD003449.
47. Alvarez-Sanchez F, Brache V, Thevenin F, Cochon L, Faundes A. Hormonal treatment for bleeding irregularities in Norplant implant users. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:919–922.
48. Witjaksono J, Lau TM, Affandi B, Rogers PA. Oestrogen treatment for increased bleeding in Norplant users: preliminary results. *Hum Reprod* 1996;11 Suppl 2:109–114.
49. Díaz S, Croxatto HB, Pavez M, Belhadj H, Stern J, Sivin I. Clinical assessment of treatments for prolonged bleeding in users of Norplant implants. *Contraception* 1990;42:97–109
50. Cheng L, Zhu H, Wang A, Ren F, Chen J, Glasier A. Once a month administration of mifepristone improves bleeding patterns in women using subdermal contraceptive implants releasing levonorgestrel. *Hum Reprod* 2000;15:1969–1972.

51. Weisberg E, Hickey M, Palmer D, O'Connor V, Salamonsen LA, Findlay JK, Fraser IS. A pilot study to assess the effect of three short-term treatments on frequent and/or prolonged bleeding compared to placebo in women using Implanon. *Hum Reprod* 2006;21:295–302.
52. Lukes AS, Moore KA, Muse KN, Gersten JK, Hecht BR, Edlund M, Richter HE, et al. Tranexamic acid treatment for heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010;116:865–875.
53. Weisberg E, Hickey M, Palmer D, O'Connor V, Salamonsen LA, Findlay JK, Fraser IS. A randomized controlled trial of treatment options for troublesome uterine bleeding in Implanon users. *Hum Reprod* 2009;24:1852–1861.
54. Bitzer J, Tschudin S, Alder J; Swiss Implanon Study Group. Acceptability and side-effects of Implanon in Switzerland: a retrospective study by the Implanon Swiss Study Group. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2004;9:278–284.
55. Dorfinger LJ. Metabolic effects of implantable steroid contraceptives for women. *Contraception* 2002;65:47–62.
56. Merki-Feld GS, Imthurn B, Seifert B. Effects of the progestagen-only contraceptive implant Implanon on cardiovascular risk factors. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;68:355–360.
57. Merki-Feld GS, Rosselli M, Imthurn B, Spanaus K. No effect of Implanon® on inflammatory cardiovascular parameters. *Gynecol Endocrinol* 2011;27:951–955.
58. Guazzelli CA, de Queiroz FT, Barbieri M, Barreiros FA, Torloni MR, Araujo FF. Metabolic effects of contraceptive implants in adolescents. *Contraception* 2011;84:409–412.
59. Biswas A, Viegas OA, Coeling Bennink HJ, Korver T, Ratnam SS. Implanon contraceptive implants: effects on carbohydrate metabolism. *Contraception* 2001;63:137–141.
60. Oderich CL, Wender MC, Lubianca JN, Santos LM, de Mello GC. Impact of etonogestrel-releasing implant and copper intrauterine device on carbohydrate metabolism: a comparative study. *Contraception*. 2011 Sep 17.
61. Vieira CS, Ferriani RA, Garcia AA, Pintão MC, Azevedo GD, Gomes MK, Silva-de-Sá MF. Use of the etonogestrel-releasing implant is associated with hypoactivation of the coagulation cascade. *Hum Reprod* 2007;22:2196–2201.
62. Beerthuizen R, van Beek A, Massai R, Mäkäräinen L, Hout J, Bennink HC. Bone mineral density during long-term use of the progestagen contraceptive implant Implanon compared to a non-hormonal method of contraception. *Hum Reprod* 2000;15:118–122.
63. Bahamondes L, Monteiro-Dantas C, Espejo-Arce X, Dos Santos Fernandes AM, Lui-Filho JF, Perrotti M, Petta CA. A prospective study of the forearm bone density of users of etonogestrel- and levonorgestrel-releasing contraceptive implants. *Hum Reprod* 2006;21:466–470.
64. Morrison CS, Turner AN, Jones LB. Highly effective contraception and acquisition of HIV and other sexually transmitted infections. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009;23:263–284.
65. Stringer EM, Giganti M, Carter RJ, El-Sadr W, Abrams EJ, Stringer JS; MTCT-Plus Initiative. Hormonal contraception and HIV disease progression: a multicountry cohort analysis of the MTCT-Plus Initiative. *AIDS* 2009;23 Suppl 1:S69–S77.
66. Bazin B, Thevenot R, Bursaux C, Paris J. Effect of nomegestrol acetate, a new 19-nor-progesterone derivative, on pituitary-ovarian function in women. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94:1199–1204.
67. National Institute for Health and Clinical Excellence. Long-acting reversible contraception: NICE guideline 2005. Available at: www.nice.org.uk/CG30.
68. Church E, Sengupta S, Chia KV. The contraceptive implant for long acting reversible contraception in patients undergoing first trimester medical termination of pregnancy. *Sex Reprod Healthc* 2010;1:105–109.
69. Raymond et al. Effect of Immediate Compared With Delayed Insertion of Etonogestrel Implants on Medical Abortion Efficacy and Repeat Pregnancy: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*. 2016 Feb;127(2):306–12. doi: 10.1097/AOG.0000000000001274.
70. Barros Pereira I, Carvalho RM, Graça LM. Intra-abortion contraception with etonogestrel subdermal implant. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015 Feb;185:33–5. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.11.025. Epub 2014 Nov 29.
71. Cowett AA1, Ali R, Cooper MA, Evans M, Conzuelo G, Cremer M. Timing of Etonogestrel Implant Insertion After Dilatation and Evacuation: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*. 2018 May;131(5):856–862. doi: 10.1097/AOG.0000000000002590.
72. Hognert H, et al. Immediate versus delayed insertion of an etonogestrel releasing implant at medical abortion—a randomized controlled equivalence trial. *Hum Reprod*. 2016 Nov;31(11):2484–2490. Epub 2016 Sep 22.
73. IMPLANON [package insert]. Schering-Plough Corporation, 2006.
74. Lazorwitz A, Coleman-Minahan K, Teal SB, Guiahi M. Ongoing Etonogestrel Contraceptive Implant Use Throughout Pregnancy. *J Adolesc Health*. 2018 Sep;63(3):363–364. doi:10.1016/j.jadohealth.2018.03.021. Epub 2018 Jul 31.
75. Tocce K, Sheeder J, Python J, Teal SB. Long acting reversible contraception in postpartum adolescents: early initiation of etonogestrel implant is superior to IUDs in the outpatient setting. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2012;25:59–63.
76. Booranabunyat S, Taneapanichskul S. Implanon use in Thai women above the age of 35 years. *Contraception* 2004;69:489–491.
77. Croxatto HB, Urbancsek J, Massai R, Coelingh Bennink H, van Beek A. A multicentre efficacy and safety study of the single contraceptive implant Implanon. Implanon Study Group. *Hum Reprod* 1999;14: 976–981.
78. Graesslin O, Korver T. The contraceptive efficacy of Implanon: a review of clinical trials and marketing experience. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2008;13 Suppl 1:4–12.

79. Lopez LM, Grimes DA, Chen-Mok M, Westhoff C, Edelman A, Helmerhorst FM. Hormonal contraceptives for contraception in overweight or obese women. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD008452.
80. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 4rd ed. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, World Health Organization; 2009.
81. Brito MB, Ferriani RA, Quintana SM, Yazlle ME, Silva de Sá MF, Vieira CS. Safety of the etonogestrel-releasing implant during the immediate postpartum period: a pilot study. *Contraception* 2009;80:519–526.
82. Taneepanichskul S, Reinprayoon D, Thaithumyanon P, Praisuwanna P, Tosukhowong P, Dieben T. Effects of the etonogestrel-releasing implant Implanon and a nonmedicated intrauterine device on the growth of breast-fed infants. *Contraception* 2006;73:368–371.
83. Gurtcheff SE, Turok DK, Stoddard G, Murphy PA, Gibson M, Jones KP. Lactogenesis after early postpartum use of the contraceptive implant: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2011;117: 1114–1121.
84. Horibe M et al , Contraceptives as possible risk factors for postpartum depression: A retrospective study of the food and drug administration adverse event reporting system, 2004-2015. *Nurs Open*. 2018 Jan 17;5(2):131-138. doi: 10.1002/nop2.121. eCollection 2018 Apr.
85. Roberts TA, Hansen S Association of Hormonal Contraception with depression in the postpartum period. *Contraception*. 2017 Dec;96(6):446-452. doi: 10.1016/j.contraception.2017.08.010. Epub 2017 Sep 1.
86. Shulman LP, Gabriel H. Management and localization strategies for the nonpalpable Implanon rod. *Contraception* 2006;73:325–330
87. Rosenberg MJ, Waugh MS, Burnhill MS. Compliance, counseling and satisfaction with oral contraceptives: a prospective evaluation. *Fam Plann Perspect* 1998;30:89–92.
88. Flores JB, Balderas ML, Bonilla MC, Vázquez-Estrada L. Clinical experience and acceptability of the etonogestrel subdermal contraceptive implant. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;90:228–233.
89. Leticee N, Viard JP, Yamgnane A, Karmochkine M, Benachi A. Contraceptive failure of etonogestrel implant in patients treated with antiretrovirals including efavirenz. *Contraception* 2011 Oct 27.